

学位授与番号	甲第1562号
学位授与年月日	平成15年 3 月25日
氏 名	呂 紅
学位論文題目	Association of Estrogen Receptor- $\alpha$ Gene Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia (ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症におけるエストロゲン受容体 $\alpha$ 遺伝子多型と冠動脈疾患発症の関連)
論文審査委員	主 査 教 授 小 泉 順 二 副 査 教 授 中 尾 眞 二 教 授 山 本 博

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia, FH) は LDL レセプター遺伝子異常により発症する遺伝疾患であり, 高率に冠動脈疾患 (CAD) を発症する. 本症における CAD 発症, 進展には大きな性差が存在することが以前より知られている. エストロゲンの心血管保護作用は, エストロゲン受容体 (Estrogen Receptor, ER)  $\alpha$  を介して発現する. このような背景から, われわれは FH の冠動脈疾患の発症に対する ER $\alpha$  遺伝子多型の影響およびこの影響の性差を検討した. 対象は血縁のないヘテロ接合体 FH 患者 295 例 (男性 197 例, 閉経後女性 98 例). そのうち冠動脈疾患合併例 (CAD 群) は 119 例 (男性 95 例, 女性 24 例), 冠動脈疾患非合併例 (non-CAD 群) は 176 例 (男性 102 例, 女性 74 例) であった. ER $\alpha$  遺伝子の全翻訳領域および Promoter A, B 領域を PCR-SSCP 法, 直接塩基配列決定法により解析し, 遺伝子多型を同定した. さらに PCR-RFLP 法, 同定された一塩基多型を対象全例でスクリーニングした. Genescan 解析により, TA repeat および CA repeat を対象全例でスクリーニングした. 男女双方において CAD 群, non-CAD 群間で遺伝子多型の頻度を比較し, CAD への影響を検討した. ER $\alpha$  遺伝子解析から, 新たに同定された 6 種を含む 14 種の遺伝子多型が同定された. 新たに同定された Promoter B の-1989T/G 多型および既報の Intron1 内の XbaI 多型は, 男性および閉経後女性双方において CAD, non-CAD 群間で遺伝子型の分布に差を認め ( $p=0.02$ ,  $p<0.05$  および  $p=0.02$ ,  $p<0.001$ ), G/G 型および X1/X1 型の頻度がそれぞれ CAD 群で有意に高頻度であった. Promoter A の TA repeat では, repeat $>17$  のアリルが女性において CAD 群で有意に高頻度であったが, 男性ではこのような関連は認められなかった. 同様に新たに同定された Intron4 内の G/A 多型においても, 女性においてのみ G/A 型および A アリルが CAD 群で高頻度であった. いずれの遺伝子多型においても, CAD の重症度や HDL コレステロール (HDL-C) 値以外の血清脂質値との関連は認めなかったが, -1989T/G 多型においては G/G 型が T/T 型と比較して HDL-C 値が有意に低値であった ( $P<0.05$ ). ロジスティック回帰分析では, -1989T/G 多型の G/G 型が CAD 独立した危険因子として同定された (OR 4.5, 95% CI 1.0-19.5). FH において ER $\alpha$  遺伝子多型は CAD 発症と関連した. その関連には性差が存在すると考えられる.

現在, 遺伝子多型プロジェクトは世界的規模で進められている. CAD 関連 ER $\alpha$  遺伝子多型の同定は極めて重要な情報をもたらし, 今後このような研究はますます注目され, さらなる発展が期待される. 本研究は, 動脈硬化における男女差の分子遺伝学的解明に貢献する価値ある研究と評価された.